



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

| | | |
|---|---|--|
| (51) 国際特許分類 C07C101/10 | A1 | (11) 国際公開番号 WO 82/04043 (43) 国際公開日 1982年11月25日 (25. 11. 82) |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP82/00174 (22) 国際出願日 1982年5月17日 (17. 05. 82) (31) 優先権主張番号 特願昭56-73521 特願昭56-103165 (32) 優先日 1981年5月18日 (18. 05. 81) 1981年7月3日 (03. 07. 81) (33) 優先権主張国 JP (71) 出願人 (米国の除外するすべての指定国について) 三井東圧化学株式会社 (MITSUI TOATSU CHEMICALS, INCORPORATED) [JP/JP] 〒100 東京都千代田区霞が関3丁目2番5号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/ 出願人 (米国についてのみ) 大岡正治 (OHOKA, Masaharu) [JP/JP] 〒244 神奈川県横浜市戸塚区飯島町2092 Kanagawa, (JP) 加藤敏雄 (KATOH, Toshio) [JP/JP] 〒213 神奈川県川崎市高津区上作延600-1 三田隆一 (MITA, Ryuichi) [JP/JP] 〒213 神奈川県川崎市高津区下作延529 川島信之 (KAWASHIMA, Nobuyuki) [JP/JP] 〒248 神奈川県鎌倉市長谷4-1-28 Kanagawa, (JP) 樋口長二郎 (HIGUCHI, Chojiro) [JP/JP] 〒247 神奈川県鎌倉市台4-5-13 Kanakura, (JP) | 川島伸広 (KAWASHIMA, Nobuhiro) [JP/JP] 〒229 神奈川県相模原市田名8587-3 Kanagawa, (JP) 山口彰宏 (YAMAGUCHI, Akihiro) [JP/JP] 〒247 神奈川県鎌倉市岩瀬1-1-21 Kanagawa, (JP) 永井祥介 (NAGAI, Shousuke) [JP/JP] 〒247 神奈川県横浜市戸塚区中野町1071-2 Kanagawa, (JP) 高野隆雄 (TAKANO, Takao) [JP/JP] 〒251 神奈川県藤沢市渡内380-172 Kanagawa, (JP) (74) 代理人 弁護士 若林 忠 (WAKABAYASHI, Tadashi) 〒107 東京都港区赤坂1丁目9番20号 第16興和ビル8階 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AU, CH (欧州特許), DE (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), NL (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書 | |

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING β -CHLOROALANINE(54) 発明の名称 β -クロロアラニンの製造法

(57) Abstract

A process for preparing β -chloroalanine by reacting a salt of aziridine-2-carboxylic acid with 2.0 to 5.0 mol, per mol of said salt, of hydrogen chloride in an aqueous solution, and selectively crystallizing the resulting β -alanine from the reaction solution. The recovered solution from which the crystallized β -chloroalanine has been isolated and which contains both β -chloroalanine and by-produced α -chloro- β -alanine is treated with a base to convert them into a salt of aziridine-2-carboxylic acid. Thus, the solution can be recycled for use.

(57) 要約

アジリジン-2-カルボン酸塩を2.0~5.0モル比の塩化水素と水溶液中で反応させ、生成した β -クロロアラニンを反応溶液中から選択的に晶出させて単離する β -クロロアラニンの製造方法。
 また、晶出した β -クロロアラニンを単離した後の回収液には、 β -クロロアラニンと副生した α -クロロ β -アラニンが溶存しているので、これを塩基で処理してアジリジン-2-カルボン酸塩に転化して循環使用することができる。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国産出資のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

| | | | | | |
|----|-----------|----|-------------|----|--------|
| AT | オーストリア | FR | フランス | VL | マリ |
| AU | オーストラリア | GA | ガボン | MR | モーリタニア |
| BB | バルバドス | GB | イギリス | MW | マラウイ |
| BE | ベルギー | HU | ハンガリー | NL | オランダ |
| BR | ブラジル | IT | イタリア | NO | ノルウェー |
| BG | ブルガリア | JP | 日本 | RO | ルーマニア |
| CF | 中央アフリカ共和国 | KP | 朝鮮民主主義人民共和国 | SD | スーダン |
| CG | コンゴ | KR | 大韓民国 | SE | スウェーデン |
| CH | スイス | LI | リヒテンシュタイン | SN | セネガル |
| CX | カメルーン | LK | スリランカ | SU | ソビエト連邦 |
| DE | 西ドイツ | LU | ルクセンブルグ | TD | チャード |
| DK | デンマーク | MC | モナコ | TC | トーゴ |
| FI | フィンランド | MG | マダガスカル | US | 米国 |

- 1 -

明 細 書

 β - クロロアラニンの製造法

技 術 分 野

本発明はアジリジン - 2 - カルボン酸塩と塩化水素とから β - クロロアラニンを製造するための改良方法に関するものである。

背 景 技 術

β - クロロアラニンは生理活性を有するアミノ酸であり、さらには含硫アミノ酸であるシステイン、その他医薬品等の合成中間体として極めて有用な化合物である。しかしながら、従来、 β - クロロアラニンは、工業的に有利な製造方法が確立されていなかったため、必ずしも十分に利用されるには至っていない。 β - クロロアラニンの公知の合成法としては、セリンをエステル化、塩素化ついで加水分解して製造する方法 (J. L. Wood, L. Van Middlesworth, J. Bio. Chem., 第 1 7 9 巻、5 2 9 頁、1 9 4 9 年)、シスチン誘導体を有機溶剤中、塩素を作用させて塩素化分解して製造する方法 (H. Baganz and G. Dransch, Chem. Ber., 第 9 3 巻、7 8 2 頁、1 9 6 0 年) などが知られているが、いずれの方法も非常に高価な原料を用いているため、工業的な製造方法としては適当ではない。

- 2 -

一方、アジリジン - 2 - カルボン酸ナトリウムを塩化水素と反応させて β - クロロアラニン を合成する方法 (K. D. Gundermann, G. Holtmann, H. J. Rose, H. Schulze, Ber., 第 9 3 巻、1 6 3 2 頁、1 9 6 0 年) が公知である。

しかしながら、この方法では反応に際して大過剰の塩化水素を必要とする。その上、生成した塩化ナトリウムを β - クロロアラニンの塩酸塩と副生成物である α - クロロ - β - アラニンの塩酸塩との混合物から分離するために、反応混合物に多量のエタノールを添加して抽出操作を行ない、得られた β - クロロアラニン塩酸塩と α - クロロ - β - アラニン塩酸塩との混合物の溶液をアンモニアで処理した後、さらに水を添加し、水とエタノールから結晶してくる β - クロロアラニンを単離している。このような複雑な方法であつても、 β - クロロアラニンの単離収率は 1 0 % と低く、しかも単離操作が極めて煩雑であることから考えて、工業的には必ずしも有利な製造法とはいえない。

発 明 の 開 示

本発明の目的は反応液から β - クロロアラニン結晶を容易に単離することができるアジリジン - 2 - カルボン酸塩と塩化水素とからの β - クロロアラニンの製造法を提供することにある。

本発明のいま一つの目的は結晶を分離したのちの反応

- 3 -

液中に残留する β -クロロアラニンをアジリジン-2-カルボン酸塩に変換することができるアジリジン-2-カルボン酸塩と塩化水素とからの β -クロロアラニンの製造法を提供することにある。

本発明者らはアジリジン-2-カルボン酸塩と塩化水素との反応により β -クロロアラニンと α -クロロ β -アラニンを合成するに際して、塩化水素はアジリジン-2-カルボン酸またはその塩に対して大過剰に用いる必要はなく、理論量または少過剰の塩化水素を使用することにより目的は達せられること、および反応混合物から β -クロロアラニンのみを選択的に晶出せしめて分離できることを見出した。

さらに、本発明者らは反応溶液から晶出した β -クロロアラニンを単離した後の β -クロロアラニンおよび α -クロロ β -アラニンを含有する回収液をアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物、あるいはアンモニアと極めて湿和な条件下で処理することにより、再びアジリジン-2-カルボン酸塩を含有する溶液とし該アジリジン-2-カルボン酸塩を再び原料として塩化水素と反応させることにより、 β -クロロアラニンを製造できることを見出した。

本発明はこのような発見に基いてなされたものである。
本発明によつて次の β -クロロアラニンの製造法が提供

される。

アジリジン - 2 - カルボン酸塩と塩化水素を反応させて β - クロロアラニンを製造する方法において、該反応をアジリジン - 2 - カルボン酸塩に対し 2.0 ~ 5.0 モル比の塩化水素を用いて水溶液中で行なった後、該反応溶液から β - クロロアラニンを選択的に晶出させることを特徴とする β - クロロアラニンの製造方法。

晶出した β - クロロアラニンから分離された該反応溶液をアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物あるいはアンモニアで処理して得られるアジリジン - 2 - カルボン酸塩を、原料として循環使用することができる。

本発明の方法においては、目的物の β - クロロアラニンが直接反応混合物から沈殿してくるために副生成物との分離に特別な操作が必要ではなく、純粋な β - クロロアラニンを戸過によつて工業的に容易に単離出来る。その上、単離されずに溶液中に溶解している β - クロロアラニンおよび副生成物の α - クロロ - β - アラニンは簡便な反応操作で、高濃度でアジリジン - 2 - カルボン酸塩に変換でき、このアジリジン - 2 - カルボン酸塩を原料として循環使用できる。本発明の方法は、このような数多くの利点を有し、したがつて工業的に極めて価値が高いものである。

発明を実施するための最良の形態

本発明の方法では、出発物質としてアジリジン-2-カルボン酸塩類が用いられる。アジリジン-2-カルボン酸塩類としてはリチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属塩またはアンモニウム塩等が適宜用いられる。

このようなアジリジン-2-カルボン酸塩類は α -クロロ- β -アミノプロピオニトリル塩酸塩、または α -アミノ- β -クロロプロピオニトリル塩酸塩とを3~3.5モル比のリチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属の水酸化物と反応させることにより容易に、かつ高収率で合成することができる。

本発明の方法で使用する塩化水素は、通常、濃塩酸が用いられる。必要に応じ塩化水素ガスを系内に吹込んで何ら問題はない。塩化水素の使用量はアジリジン-2-カルボン酸アルカリ金属塩およびアンモニウム塩に対して2.0~2.5モル比であり、好ましくは2.05~2.3モル比、アジリジン-2-カルボン酸アルカリ土類金属塩に対しては4.0~5.0モル比であり、好ましくは4.05~4.8モル比である。塩化水素使用量がアジリジン-2-カルボン酸アルカリ金属塩およびアンモニウム塩に対して2.0モル比、アジリジン-2-カルボン酸アルカリ土類金属塩に対して4.0モル比未満では反応収率が低く、

- 6 -

β -クロロアラニンの単離収率も低下する。また塩化水素使用量がアジリジン-2-カルボン酸アルカリ金属塩およびアンモニウム塩に対して2.5モル比、アジリジン-2-カルボン酸アルカリ土類金属塩に対して5.0モル比を超えると β -クロロアラニンの単離収率が著しく低下するため好ましくない。

本発明の方法において、アジリジン-2-カルボン酸塩類と塩化水素との反応は水性媒体中、とくに好ましくは水溶媒中で行なう。反応に際して使用する溶媒の量は、とくに制限されるものではない。したがって、後記の β -クロロアラニンの晶析濃度範囲以下またはそれ以上で反応を行なっても差し支えない。しかし、反応溶液から β -クロロアラニンを晶析させるために希釈または濃縮などの反応溶液の濃度調整が必要となるので、 β -クロロアラニンの晶析条件を考慮し通常は、選択的に β -クロロアラニンを晶出せしめる濃度範囲となるのに必要な量を使用することが好ましい。

反応温度は0～100℃、好ましくは、0～50℃の範囲である。反応時間は反応の各種条件により変動するが、通常1～50時間、好ましくは2～25時間である。反応の終点は高速液体クロマトグラフィー等の分析手段を用いて速やかにかつ容易に定めることができる。

以上のように反応させて得られる反応溶液中から選択

的に β -クロロアラニンを晶出させる。 β -クロロアラニンを選択的に晶出させるに必要な条件とは、反応溶液中の β -クロロアラニンおよび α -クロロ- β -アラニンとの濃度および晶出温度である。

すなわち、反応溶液中から β -クロロアラニンを晶出させるためには、先ず反応溶液中の β -クロロアラニンと α -クロロ- β -アラニンの合計濃度を調整する。この調整は原料として用いるアジリジン-2-カルボン酸塩類により異なり、それぞれ使用する原料に応じて次の通りである。

- (1) アジリジン-2-カルボン酸リチウムを用いた場合
10～47重量%、好ましくは27～46重量%、
- (2) アジリジン-2-カルボン酸ナトリウムを用いた場合
8～28重量%、好ましくは15～27重量%、
- (3) アジリジン-2-カルボン酸カリウムを用いた場合
8～25重量%、好ましくは、12～24重量%、
- (4) アジリジン-2-カルボン酸マグネシウムを用いた場合、
10～41重量%、好ましくは26～40重量%、
- (5) アジリジン-2-カルボン酸カルシウムを用いた場合、
10～46重量%、好ましくは20～45重量%、
- (6) アジリジン-2-カルボン酸アンモニウムを用いた

- 8 -

場合、8 ~ 31 重量%、好ましくは18 ~ 30 重量%となる濃度範囲である。

したがって、開環塩素化反応を上記各アジリジン-2-カルボン酸塩類に示した晶析濃度範囲で行なった場合は何ら調整する必要はないが、開環塩素化反応を晶析濃度範囲外で行なった場合には、反応溶液を濃縮または希釈して各アジリジン-2-カルボン酸塩類に応じて上記晶析濃度範囲に調整する。 β -クロロアラニンの晶析を上記各アジリジン-2-カルボン酸塩類に示した下限濃度未満で行なうと、 β -クロロアラニンの単離収率の低下、また、各上限濃度を越えて行なうと、副生成物(α -クロロ- β -アラニン)および生成無機塩の混入をまねくので、好ましくない。

つぎに、上記のように濃度調整した反応溶液から β -クロロアラニンを晶析させる温度は、通常、 $-30 \sim 40^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20 \sim 30^{\circ}\text{C}$ の範囲である。この温度範囲の下限未満で晶出させると副生成物等の混入、また上限を越える温度では、 β -クロロアラニンの単離収率が大幅に低下して好ましくない。晶析に要する時間はとくに制限がない。上記温度範囲で0.5 ~ 80時間、通常は1 ~ 50時間で十分に晶出は完結する。晶析の終点は高速液体クロマトグラフィー等の分析手段によっても速やかに、且つ容易に知ることができる。

以上の方法で β -クロロアラニン は選択的に反応溶液から沈殿として分離してくるので、ろ過操作により容易に単離することができる。得られた β -クロロアラニンの結晶に微量の不純物が付着していても、これらは少量の冷水または／および水と混和性のある有機溶媒にて洗浄すれば除くことができる。ここで用いられる有機溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*tert*-ブタノール等のアルコール類、アセトン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等が適宜用いられる。

本発明の方法では、上記のように反応溶液中に晶出させた β -クロロアラニンを単離取得したあとの回収液に溶解している β -クロロアラニンおよび α -クロロ- β -アラニンを塩基により閉環反応させてアジリジン-2-カルボン酸塩類とし、これを再び原料として使用して β -クロロアラニンを製造することができる。

この反応過程において使用する回収液とは、晶出させた β -クロロアラニンをろ別したろ液、またはこのろ液とろ塊の β -クロロアラニンを洗浄した洗液を合わせたものである。

この回収液中には溶解量の β -クロロアラニンおよび副生する α -クロロ- β -アラニンを含有するので、これらをアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物、

- 10 -

あるいはアンモニアで処理して閉環しアジリジン-2-カルボン酸塩溶液を得る。こゝで使用するアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等の塩基が用いられる。この塩基の使用量は、溶液中の塩化水素中和分、および β -クロロアラニンと α -クロロ- β -アラニンに対して2当量以上使用される。使用量の上限は、特に限定されないが、著しく過剰に用いることは経済上有利ではなく、通常5当量までの範囲で使用すれば十分である。

この反応は、水または含水有機溶媒中で実施できる。したがって、回収液の溶媒が水または水ならびに水と混和性の有機溶媒を併用した溶媒中のいずれでも実施できる。水と混和性の有機溶媒としては、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*tert*-ブタノール、セロソルブ、メチルセロソルブ等のアルコール類、アセトン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、等をあげることができるので前記したように分別した β -クロロアラニンを有機溶媒で洗浄した洗液を含む回収液であつても、この反応を実施することができる。

反応に水と有機溶媒を併用する場合、水と有機溶媒の比は任意に選ぶことができる。水または含水有機溶媒の使用量は、 β -クロロアラニンおよび α -クロロ- β -

アラニンに対して 3 ~ 200 倍量、好ましくは 5 ~ 100 倍量である。反応温度は 0 ~ 100 °C、好ましくは 20 ~ 80 °C である。反応時間は、反応の各種条件により変動するが、0.5 ~ 50 時間、通常 2.0 ~ 30 時間で完結する。反応の終点は薄層クロマトグラフィーによつて速やかに、かつ容易に知ることができる。生成するアジリジン-2-カルボン酸塩は、水または／および有機溶媒を常圧または減圧除去し、必要に応じて濃縮時に析出する無機塩を分別して水溶液の形態で得られる。

このようにして得られたアジリジン-2-カルボン酸塩の水溶液は、本発明方法の反応の原料として、濃縮または希釈、あるいは新たにアジリジン-2-カルボン酸塩を追加して濃度を調整し前記反応条件下に塩化水素と反応させることにより再び β -クロロアラニンを製造することができる。

以上のように β -クロロアラニンを単離したあとの母液中の β -クロロアラニンおよび α -クロロ- β -アラニンを有効利用でき、上記プロセスを繰り返すことにより、 β -クロロアラニンを効率よく、工業上極めて有利に β -クロロアラニンを製造することができる。

以下、本発明の方法を実施例で説明する。

実施例 1

アジリジン-2-カルボン酸ナトリウムの 32% 水溶液

- 12 -

液 117.9 g を氷冷下に攪拌した 35 % 塩酸 84 g に 2 時間かけて加えた。その後、室温で 22 時間反応させ、反応液を 5 時間氷冷した。析出した β -クロロアラニンを濾過して取り、メタノール少量にて洗浄し β -クロロアラニン 17 g を得た。収率 39 % (対アジリジン-2-カルボン酸ナトリウム)。融点 142 °C (分解)。得られた β -クロロアラニンの結晶の NMR スペクトル (溶媒 D_2O) 測定の結果から α -クロロ- β -アラニンは含まれていなかった。

実施例 2

アジリジン-2-カルボン酸リチウム 9.3 g を氷冷下に攪拌した 35 % 塩酸 23 g に 1 時間かけて加え、室温にて 6 時間反応させた。反応液を 5 時間氷冷し、析出した結晶を濾過し、エタノール少量で洗浄し、 β -クロロアラニン 5.2 g を得た。アジリジン-2-カルボン酸リチウムに対するモル収率 42 % であった。

実施例 3

アジリジン-2-カルボン酸カリウムの 28 % 水溶液 194 g を、氷冷下に攪拌した 35 % 塩酸 94 g に 1 時間かけて加えた。その後室温にて 10 時間反応させ、反応液を 4 時間氷冷した。析出した結晶を濾過し、メタノール少量で洗浄し、 β -クロロアラニン 20.7 g を得た。アジリジン-2-カルボン酸カリウムに対するモル収率

39%であつた。

実施例 4

アジリジン - 2 - カルボン酸カルシウム 21.2 g を、氷冷下に攪拌した 35% 塩酸 43.8 g に 2 時間かけて加え、その後室温にて 20 時間反応させた。反応液を 5 時間氷冷し析出した β - クロロアラニンを濾過して取りメタノール少量で洗浄し、9.1 g の β - クロロアラニンを得た。収率 37% (対アジリジン - 2 - カルボン酸カルシウム)。

実施例 5

アジリジン - 2 - カルボン酸アンモニウムの 3.7% 水溶液 27.9 g を氷冷下に攪拌した 35% 塩酸 22.9 g に 2 時間かけて加え、その後室温にて 23 時間反応させた。反応液を 4 時間氷冷し、析出した β - クロロアラニンを濾過して取り、メタノール少量で洗浄し、4.5 g の β - クロロアラニンを得た。収率 36% (対アジリジン - 2 - カルボン酸アンモニウム)。

実施例 6

アジリジン - 2 - カルボン酸ナトリウムの 32% 水溶液 117.9 g を、氷冷下に攪拌した 35% 塩酸 84 g に 2 時間かけて加えた。その後室温にて 22 時間反応させ反応液を 5 時間氷冷した。析出した β - クロロアラニンを濾過して取りメタノール少量にて洗浄し β - クロロアラ

- 14 -

ニン 17 g を得た。収率 39 % 対アジリジン - 2 - カルボン酸ナトリウム。融点 142 °C (分解)。

次に母液に水酸化ナトリウムの 6 % 水溶液 340 g を加え、45 °C にて 6 時間反応させた。得られた溶液を減圧下にメタノール、水を留去して濃縮し、析出した無機塩を母液することによりアジリジン - 2 - カルボン酸ナトリウムの 32 % 水溶液 55 g を得た。この溶液を、氷冷した 35 % 塩酸 375 g に加え、上記と同様の処理を行ない、 β -クロロアラニン 7.6 g を得た。 β -クロロアラニンの総収量は 24.6 g で最初に使用したアジリジン - 2 - カルボン酸ナトリウムに対して収率 51 % であった。

実施例 7

アジリジン - 2 - カルボン酸カリウムの 28 % 水溶液 194 g を、氷冷下に攪拌した 35 % 塩酸 94 g に 1 時間かけて加えた。その後室温にて 10 時間反応させ、反応液を 4 時間氷冷した。析出した結晶を母液しメタノール少量で洗浄し β -クロロアラニン 20.7 g を得た。

母液および洗液の合量 277 g に水酸化カリウムの 10 % 水溶液 361 g を加え、50 °C で 5 時間反応させた。得られた溶液を減圧下にメタノール、水を留去して濃縮し、析出した無機塩を母液することによりアジリジン - 2 - カルボン酸カリウムの 31 % 水溶液 84 g を得た。

- 15 -

この溶液を、氷冷下に攪拌した 35 % 塩酸 60 g に加え、上記と同様に処理することにより β -クロロアラニン 8.9 g を得た。 β -クロロアラニンの総収量は 29.6 g で最初に仕込んだアジリジン-2-カルボン酸カリウムに対して収率 56 % であつた。

実施例 8

アジリジン-2-カルボン酸アンモニウムの 37 % 水溶液 27.9 g を、氷冷下に攪拌した 35 % 塩酸 22.9 g に 2 時間かけて加え、その後室温にて 23 時間反応させた。反応液を 5 時間氷冷し、析出した β -クロロアラニンを濾過し、メタノール少量で洗浄することにより 4.5 g の β -クロロアラニンを得た。次に濾液 51.3 g を 10 % アンモニア水 29 g に加え、室温にて 30 時間反応させ、減圧下に溶媒を留去して凝縮し、析出した無機塩を除去しアジリジン-2-カルボン酸アンモニウムの 30 % 水溶液 18 g を得た。35 % 塩酸 16 g を用いて上記と同様に処理し、 β -クロロアラニン 1.8 g を得た。 β -クロロアラニンの総収量は 6.3 g で最初に仕込んだアジリジン-2-カルボン酸アンモニウムに対する収率 50 % であつた。

実施例 9

アジリジン-2-カルボン酸カルシウム 21.2 g を、氷冷下に攪拌した 35 % 塩酸 50 g に加え、その後室温

- 16 -

にて6時間反応させた。反応液を5時間氷冷し、析出した結晶を濾過して取り、メタノール少量で洗浄しβ-クロロアラニン8.9gを得た。

次に濾洗液を水酸化カルシウムの6%懸濁液280gに加え、60℃で7時間反応させた。得られた溶液を濾過して過剰の水酸化カルシウムを除き減圧化に濃縮してアジリジン-2-カルボン酸カルシウムの33%水溶液32gを得た。この溶液を、氷冷した35%塩酸27gに加え、上記と同様に処理することにより4.1gのβ-クロロアラニンを得た。β-クロロアラニンの総収量は13gで最初に使用したアジリジン-2-カルボン酸カルシウムに対し50%の収率であつた。

実施例 10

アジリジン-2-カルボン酸ナトリウムの32%水溶液236gを、40℃に加温した35%塩酸168gに2時間かけて加えた。その後40～45℃にて1時間反応させ、反応液を-16℃にて2時間冷却した。析出したβ-クロロアラニンを濾過して取りイソプロパノール少量にて洗浄し39gのβ-クロロアラニンを得た。収率45%対アジリジン-2-カルボン酸ナトリウム。

次に濾洗液に水酸化ナトリウムの10%溶液388gを加え、45℃にて4時間反応させた。得られた溶液を減圧下にイソプロパノール、水を留去して濃縮し、析出

- 17 -

した無機塩を濾過することによりアジリジン - 2 - カルボン酸ナトリウムの 32 % 水溶液 105 g を得た。この溶液を 35 % 塩酸 85 g に加え上記と同様に反応させることにより β - クロロアラニン 18 g を得た。 β - クロロアラニンの総収量は 55 g で最初に使用したアジリジン - 2 - カルボン酸ナトリウムに対して収率 64 % であつた。

実施例 12

実施例 6 の方法を繰り返し行なつた。2 回目以降は新たにアジリジン - 2 - カルボン酸ナトリウム水溶液を追加して、初回と同じ濃度、量に調整した結果を表 - 1 に示す。

表 - 1

| 繰り返し回数 | AZ - Na の回収率 (%) 注 1) | β - クロロアラニン の収率 (%) 注 2) |
|--------|--------------------------|-----------------------------------|
| 初 回 | 48.8 | 39 |
| 2 | 47.5 | 38.5 |
| 3 | 48.0 | 38.6 |
| 4 | 48.2 | 37.9 |
| 5 | 47.0 | 38.0 |

注 1) アジリジン - 2 - カルボン酸ナトリウムの 32 % 水溶液として回収したときの回収率 (%) を

- 18 -

示す。

$$\text{回収率}(\%) = \frac{\text{回収量}}{\text{仕込量}} \times 100$$

注 2) 各回毎の収率を示す。

請 求 の 範 囲

1. アジリジン - 2 - カルボン酸塩と塩化水素とを反応させて β - クロロアラニンを製造する方法において、該反応をアジリジン - 2 - カルボン酸塩に対して 2.0 ~ 5.0 モル比の塩化水素を用いて水性媒体中で行ない、得られた反応溶液から β - クロロアラニンを選択的に晶出させることを特徴とする β - クロロアラニンの製造方法。
2. アジリジン - 2 - カルボン酸塩がアジリジン - 2 - カルボン酸のアルカリ金属またはアンモニウム塩である特許請求の範囲第 1 項記載の方法。
3. アジリジン - 2 - カルボン酸塩がアジリジン - 2 - カルボン酸のアルカリ土類金属塩である特許請求の範囲第 1 項記載の方法。
4. 塩化水素をアジリジン - 2 - カルボン酸のアルカリ金属塩またはアンモニウム塩に対して 2.0 ~ 2.5 モル比で用いる特許請求の範囲第 2 項記載の方法。
5. 塩化水素をアジリジン - 2 - カルボン酸のアルカリ土類金属塩に対して 4.0 ~ 5.0 モル比で用いる特許請求の範囲第 3 項記載の方法。
6. アジリジン - 2 - カルボン酸塩と塩化水素との反応が 0 ~ 100 °C で行なわれる特許請求の範囲第 1 項記載の方法。

- 20 -

7. 反応溶液中の β -クロロアラニンと α -クロロ- β -アラニンの合計濃度で

a) アジリジン-2-カルボン酸リチウムを用いた場合は 10 ~ 47 重量%、

b) アジリジン-2-カルボン酸ナトリウムを用いた場合は 8 ~ 28 重量%、

c) アジリジン-2-カルボン酸カリウムを用いた場合は 8 ~ 25 重量%、

d) アジリジン-2-カルボン酸マグネシウムを用いた場合は 10 ~ 41 重量%、

e) アジリジン-2-カルボン酸カルシウムを用いた場合は 10 ~ 46 重量%、そして

f) アジリジン-2-カルボン酸アンモニウムを用いた場合は 8 ~ 31 重量%

において反応溶液から β -クロロアラニンを選択的に晶出させる特許請求の範囲第 1 項記載の方法。

8. β -クロロアラニンを $-30 \sim 40^{\circ}\text{C}$ において晶出させる特許請求の範囲第 1 項記載の方法。

9. アジリジン-2-カルボン酸塩を水性媒体中 2.0 ~ 5.0 モル比の塩化水素と反応させ、生成した β -クロロアラニンを選択的に晶出させて単離し、 β -クロロアラニンおよび α -クロロ- β -アラニンを含有する回収液をアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸

- 21 -

化物あるいはアンモニアで処理し、そして得られたアジリジン - 2 - カルボン酸塩を原料として循環使用することを特徴とする β - クロロアラニンの製造法。

10. 回収液の処理が $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ で行なわれる特許請求の範囲第 8 項記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP82/00174

| | | |
|--|---|--|
| I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ³ | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl. ³ C07C 101/10 | | |
| II. FIELDS SEARCHED | | |
| Minimum Documentation Searched ⁴ | | |
| Classification System | Classification Symbols | |
| IPC | C07C 101/10 | |
| Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁴ | | |
| III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴ | | |
| Category ¹ | Citation of Document, ¹⁴ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷ | Relevant to Claim No. ¹⁸ |
| X | See Chemical Abstracts, Vol. 54, No. 21, 10. November. 1960 (10.11.60) (Columbus, Ohio, U.S.A.) K.D. Gunderman, G. Holtzmann, H.J. Rose and H. Schulze, "Formation, ring cleavage, and isomerization of ethyleneimine-2-carboxylic acid derivativs", 1632-page 43, Abstract No. 22552d - 22554a | 1 - 2 |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>[*] Special categories of cited documents: ¹¹</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p> </div> </div> | | |
| IV. CERTIFICATION | | |
| Date of the Actual Completion of the International Search ¹ | | Date of Mailing of this International Search Report ¹ |
| July 23, 1982 (23.07.82) | | August 9, 1982 (09.08.82) |
| International Searching Authority ¹ | | Signature of Authorized Officer ²⁰ |
| Japanese Patent Office | | |

| | | |
|---|--|----------------|
| I. 発明の属する分野の | | |
| 国際特許分類 (IPC) | | |
| Int.Cl. ³ C 0 7 0 1 0 1 / 1 0 | | |
| II. 国際調査を行った分野 | | |
| 調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料 | | |
| 分 類 体 系 | 分 類 記 号 | |
| I P O | C 0 7 0 1 0 1 / 1 0 | |
| 最小限資料以外の資料で調査を行ったもの | | |
| III. 関連する技術に関する文献 | | |
| 引用文献の カテゴリー * | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 請求の範囲の番号 |
| X | Chemical Abstracts, 第54巻, 第21号, 10.11月, 1960(10.11.60) (Columbus, Ohio, U.S.A) K.D.Gunderman, G.Holtzmann, H.J. Rose および H.Schulze, "Formation, ring cleavage, and isomerization of ethy- leneimine-2-carboxylic acid deriva- tives", 第1632-43頁, 要約番号 22552d~ 22554a 参照 | 1 - 2 |
| <p>*引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日 の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願 と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のた めに引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規 性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性 がないと考えられるもの</p> <p>「&」 同一パテントファミリーの文献</p> | | |
| IV. 認 証 | | |
| 国際調査を完了した日 | 国際調査報告の発送日 | |
| 23.07.82 | 09.03.82 | |
| 国際調査機関 | 権限のある職員 | 4 丑 6, 9, 5, 6 |
| 日本国特許庁 (ISA/JP) | 特許庁審査官 | 深 津 弘 |